

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi adalah suatu keadaan seseorang mengalami peningkatan tekanan darah di atas normal, yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Chobanian, dkk., 2003). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular dan secara global merupakan penyebab utama peningkatan mortalitas kardiovaskular, kematian mendadak, stroke, penyakit jantung koroner, gagal jantung, fibrilasi atrium, penyakit arteri perifer, dan insufisiensi ginjal (Robert, 2012).

Kebijakan pemerintah dalam mengendalikan penyakit hipertensi ini adalah dilakukan secara komprehensif, yaitu promosi kesehatan (promotif) dan pencegahan penyakit (preventif), sarana diagnostik dan pengobatan. Pemakaian obat herbal tradisional merupakan salah satu langkah promotif–preventif pengelolaan hipertensi yang didukung oleh pemerintah, terutama untuk kegiatan penelitian dan pengembangan obat tradisional (Paulus, 2012).

Tumbuhan obat tradisional merupakan ramuan bahan alam yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Katno dan Promono, 2010). Beberapa tahun terakhir, umbi wortel telah dikembangkan dalam pengobatan tradisional untuk penderita hipertensi. Penelitian yang dilakukan Sinaga, dkk., (2012), menyebutkan bahwa sari buah wortel memiliki efek diuretik pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.). Parwati., (2010) juga telah membuktikan bahwa jus wortel juga dapat menurunkan tekanan darah sistol dan

diastol penderita hipertensi di Dusun Gedongsari, Wirirejo, Pandak, Bantul, Yogyakarta.

Penurunan tekanan darah yang terjadi dapat dikaitkan dengan kandungan senyawa aktif dari wortel. Wortel segar mengandung air, protein, karbohidrat, lemak, serat, gula alamiah (fruktosa, sukrosa, dekstrosa, laktosa, dan maltosa), pektin, glutathion, mineral (kalsium, fosfor, besi, kalium, natrium, magnesium, kromium), vitamin (beta karoten, B1, dan C) (Dalimartha, 2001). Vitamin A dan C dapat meningkatkan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) (Achan, dkk., 2002). *Nitric oxide* merupakan senyawa yang dapat menyebabkan relaksasi vaskular dan secara tidak langsung dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga tekanan darah akan turun (Sulastri dan Liputro, 2011). Kalium merupakan regulator utama tekanan darah dengan mekanisme kerja menjaga dinding pembuluh darah agar tetap elastik dan mengoptimalkan fungsinya sehingga tidak mudah rusak akibat tekanan darah yang tinggi. Kalium juga menjaga keseimbangan air di dalam tubuh, dan mekanisme ini yang digunakan untuk hipertensi (Astawan dan Kasih, 2008).

Sediaan herbal dalam bentuk jus merupakan sediaan yang tidak stabil dalam penyimpanan jangka panjang dan kurang praktis dalam penggunaannya. Oleh karena itu, diperlukan sediaan yang lebih stabil. Salah satu bentuk sediaan herbal yang stabilitasnya cukup baik adalah ekstrak. Ekstrak tersebut selanjutnya dapat diformulasikan menjadi sediaan kapsul atau tablet yang lebih modern. Sebelum dibuat dalam bentuk sediaan tablet atau kapsul, maka efek antihipertensi dari ekstrak wortel harus dibuktikan terlebih dahulu.

Uji antihipertensi ekstrak etanol wortel dapat dilakukan secara praklinik menggunakan tikus hipertensi yang diinduksi MSG. Pemberian MSG 100mg/kgBB/hari selama 14 hari telah terbukti mampu meningkatkan tekanan darah sistol tikus jantan galur Wistar mencapai ≥ 150 mmHg (Hidayati, dkk., 2015).

Penelitian yang mengeksplorasi nasib zat / komponen aktif obat bahan alam di dalam tubuh dan hubungannya dengan respon farmakologi belum banyak dilakukan. Pada terapi klinik, pengaturan dosis yang tepat sangat diperlukan agar jumlah / kadar aktif obat bahan alam yang sampai pada reseptor mencukupi untuk memberikan respon yang diharapkan, tanpa menimbulkan efek yang merugikan (Wahyuono, 2006). Respon terhadap dosis sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu dosis yang diberikan, penurunan/ kenaikan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi, Semakin tinggi dosis yang diberikan maka efektivitas juga meningkat (Katzung, 1998). Penelitian Rahel (2010) juga menyimpulkan bahwa dosis ekstrak etanol daun alpukat yang diujikan pada tikus menghasilkan efek penurunan tekanan darah yang tergantung pada dosis.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol umbi wortel memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG) ?
2. Apakah efek antihipertensi ekstrak etanol umbi wortel tersebut mengikuti pola tergantung dosis ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan efek antihipertensi ekstrak etanol umbi wortel pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Menetapkan pola efek antihipertensi ekstrak etanol umbi wortel berdasarkan dosis.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa :

1. Data dari penelitian ini dapat digunakan oleh peneliti selanjutnya untuk menemukan kandungan kimia yang berpotensi sebagai antihipertensi dari umbi wortel.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi pengembangan obat antihipertensi yang berasal dari ekstrak bahan alam, seperti tablet dan kapsul yang mengandung umbi wortel.

E. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana seseorang mengalami peningkatan tekanan darah di atas normal, yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Chobanian, dkk, 2003). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan secara global merupakan penyebab utama peningkatan mortalitas kardiovaskular, kematian mendadak, stroke, penyakit jantung koroner, gagal jantung, fibrilasi atrium, penyakit arteri perifer, dan insufisiensi ginjal (Robert, 2012).

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibedakan menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologis yang jelas. Lebih dari 90% kasus yang ada merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya meliputi faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, retensi insulin dan lain-lain (Depkes RI, 2006). Hipertensi sekunder seperti hipertensi, renal merupakan 5 % dari kasus hipertensi yang terjadi dalam masyarakat. Penyebabnya meliputi penggunaan estrogen, penyakit ginjal, hipertensi vaskular renal, hiperaldosteronisme primer, dan sindrom *cushing*, feokromositoma, koarktasio aorta, hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan, dan lain-lain (Schrier, 2000).

Komite eksekutif dari *National High Blood Pressure Education Program* mencanangkan klasifikasi JNC (*Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) yang dikaji oleh 33 ahli hipertensi nasional di Amerika Serikat. Klasifikasi hipertensi menurut JNC terdiri dari terdiri dari tekanan darah normal (tekanan darah sistolik < 120 mmHg dan diastolik < 80 mmHg), prehipertensi (tekanan darah sistolik 120-139 mmHg dan diastolik 80-89 mmHg), hipertensi *stage 1* (tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg), dan hipertensi *stage 2* (tekanan darah sistolik \geq 160 mmHg dan diastolik \geq 100 mmHg) (Chobanian, dkk., 2003).

Tekanan darah tinggi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti umur, jenis kelamin dan suku, faktor genetik serta faktor lingkungan yang meliputi obesitas, stres, konsumsi garam, merokok, konsumsi alkohol, dan sebagainya (Kaplan, 1985).

Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya hipertensi biasanya tidak berdiri sendiri, tetapi secara bersama-sama, sesuai dengan teori mozaik pada hipertensi esensial. Teori tersebut menjelaskan bahwa terjadinya hipertensi disebabkan oleh beberapa faktor yang saling mempengaruhi. Faktor utama yang berperan dalam patofisiologi hipertensi adalah faktor genetik dan paling sedikit tiga faktor lingkungan, yaitu asupan garam, stres, dan obesitas (Susalit, dkk., 2001).

Tujuan pengobatan hipertensi adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi dengan memelihara tekanan darah sistolik dibawah 140 mmHg, tekanan diastolik dibawah 90 mmHg, serta mencegah resiko penyakit kardiovaskuler lainnya (Levy, 1996). Penatalaksanaan terapi antihipertensi dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu dengan terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi diantaranya adalah dengan menjalani pola hidup sehat yang terbukti dapat menurunkan tekanan darah, dan secara umum sangat menguntungkan dalam menurunkan risiko permasalahan kardiovaskular. Pada pasien yang menderita hipertensi *stage* 1 tanpa faktor risiko kardiovaskular lain, maka strategi pola hidup sehat selama 4-6 bulan merupakan tatalaksana tahap awal yang harus dijalani. Bila setelah jangka waktu tersebut tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau didapatkan faktor risiko kardiovaskular yang lain, maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi farmakologi (Perki, 2015).

Terapi farmakologi diantaranya adalah penggunaan antihipertensi. Obat tersebut dibagi menjadi beberapa golongan yaitu, diuretik, beta bloker, penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI), penghambat reseptor angiotensin (ARB), dan antagonis kalsium / *calcium channel blocker* (CCB). Keputusan untuk memberikan

antihipertensi kepada pasien juga mempertimbangkan beberapa faktor, yaitu derajat kenaikan tekanan darah, adanya kerusakan pada organ target, dan munculnya penyakit kardiovaskuler (Levy,1996).

a. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*

ACEI bekerja dengan menghambat aktivitas enzim yang membantu perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron. ACEI juga memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesa zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEI, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI. Golongan ACEI secara efektif mencegah dan meregresi hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi perangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial (Perki, 2015). Contoh antihipertensi dari golongan ini adalah kaptopril, enalapril, benazepril, lisinopril (Depkes RI, 2006).

b. *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

ARB menghambat aksi angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini, ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II yang sudah diketahui pada manusia, seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi syaraf simpatik, pelepasan 9 hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblok reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2), sehingga efek yang

menguntungkan dari stimulasi AT2 (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB (Perki, 2015). Contoh antihipertensi dari golongan ini adalah valsartan, losartan, kandesartan (Depkes RI, 2006).

c. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

CCB terdiri dari dua subkelas, yaitu turunan dihidropiridin dan nondihropiridin. Kedua jenis CCB ini sangat berbeda satu sama lain jika dilihat dari struktur kimia obat. Akan tetapi, efektifitas antihipertensi kedua jenis CCB ini hampir sama, walaupun terdapat perbedaan pada efek farmakodinamik yang lain. CCB bekerja dengan menghambat influks kalsium sepanjang membran sel. Ada dua tipe *voltage gated calcium channel*, yaitu *high voltage channel* (tipe L) dan *low voltage channel* (tipe T). CCB yang ada hanya menghambat *channel* tipe L yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer.

CCB dari golongan nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) dapat menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodal atriventrikular. Verapamil menghasilkan efek inotropik negatif dan kronotropik negatif yang bertanggung jawab terhadap kecenderungannya untuk memperparah atau menyebabkan gagal jantung pada pasien resiko tinggi. Diltiazem juga mempunyai efek ini, tetapi tidak sebesar verapamil (Perki, 2015).

d. Beta bloker

Beta bloker telah digunakan pada banyak penelitian besar untuk pengobatan hipertensi. Penggunaan beta bloker untuk saat ini juga telah disetujui untuk terapi penyakit gagal jantung dan diabetes. Beta bloker memiliki efek kronotropik

negatif dan inotropik negatif yang dapat menurunkan *output* jantung. Ada perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik diantara beta bloker yang ada, tetapi dapat menurunkan tekanan darah dengan hasil terapi yang hampir sama. Ada dua karakteristik farmakodinamik dari beta bloker yang membedakan golongan ini, yaitu efek kardioselektif (*cardioselektivity*) dan *Intrinsic Sympathomimetic Activity* (ISA). Beta bloker yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap reseptor beta-1 dari pada reseptor beta-2 adalah kardioselektif (Perki, 2015). Obat-obatan dari golongan beta bloker adalah propranolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, betaxolol (Depkes RI, 2006).

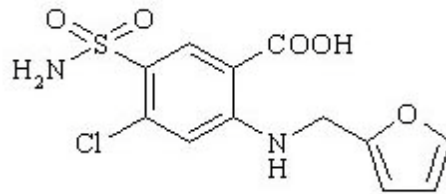
e. Diuretik

Diuretik, terutama golongan thiazid, adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi. Bila terapi kombinasi diperlukan untuk mengontrol tekanan darah, diuretik salah satu obat yang direkomendasikan. Empat subkelas diuretik yang digunakan untuk mengobati hipertensi antara lain thiazid, *loop* diuretik, diuretik hemat kalium dan antagonis aldosteron (Perki, 2015). Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Selain mekanisme aksi tersebut, beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensi. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstitial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium. Contoh obat-obat golongan ini adalah furosemid, gliserin, sorbitol, mannitol (Depkes RI, 2006).

2. Furosemid

Furosemid (gambar 1) adalah bahan obat yang memiliki ciri organoleptis berwarna putih, tidak berbau serta tidak berasa. Furosemid praktis tidak larut dalam air, larut dalam 75 bagian etanol dan larut dalam larutan alkali hidroksida (Depkes RI, 2006). Furosemid adalah suatu derivat asam antranilat yang efektif sebagai diuretik, karena memiliki efek yang cepat dan singkat. Mekanisme kerja furosemid adalah menghambat penyerapan kembali natrium oleh sel tubulus ginjal. Furosemid dapat meningkatkan pengeluaran air, natrium, klorida dan kalium, tetapi tidak mempengaruhi tekanan darah yang normal. Pada penggunaan oral, furosemid diabsorpsi sebagian secara cepat dan diekskresikan bersama urin dan feses (Lukmanto, 2003).

Furosemid ini berdaya diuresis kuat, aktivitas furosemid 8-10 kali lebih kuat daripada diuretika tiazida (Siswandono dan Soekardjo, 1995). Timbulnya diuresis cepat, biasanya 30 menit setelah pemberian secara oral, mencapai maksimum dalam 2 atau 3 jam, dan selesai dalam 6 jam (Foye, 1996). Efek samping furosemid jarang terjadi dan relatif ringan seperti mual, muntah, diare, *rash* kulit, pruritus dan kabur penglihatan. Pemakaian furosemid dengan dosis tinggi atau pemberian dengan jangka waktu lama dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan elektrolit (Lukmanto, 2003).



Gambar 1. Struktur kimia furosemid

3. Wortel (*Daucus carota* L)

Wortel (gambar 2) adalah tanaman semusim berbentuk rumput yang mempunyai umbi berwarna kuning. Umbi ini terbentuk dari akar yang berubah bentuk dan fungsi sehingga dapat dikonsumsi (Sunarjono,1984). Wortel termasuk ke dalam famili Umbelliferae, yaitu tanaman yang bunganya mempunyai susunan bentuk mirip dengan payung dan pertama kali ditemukan di Eropa bagian selatan, Afrika utara dan perbatasan Asia. Tanaman wortel telah lama dibudidayakan disekitar jalur Mediterania (Rukmana, 1995).



Gambar 2. Wortel (*Daucus Carota* L) (dokumentasi pribadi)

a. Klasifikasi Tanaman

Menurut Sunarjono (1984), sistem klasifikasi Wortel (*Daucus carota* L) adalah sebagai berikut :

Divisio : Embryophyta siphonogama

Sub division : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Umbeliflorae

Familia : Umbeliflorae

Genus : *Daucus*

Spesies : *Daucus carota* L

Nama daerah : Wortel

b. Morfologi Tumbuhan

Daun tanaman wortel merupakan daun majemuk, menyirip ganda dua atau tiga, dan bertangkai. Setiap tanaman memiliki 5–7 tangkai daun yang berukuran agak panjang, kaku dan tebal dengan permukaan yang halus, sedangkan helaian daun lemas dan tipis. Batang tanaman wortel sangat pendek sehingga hampir tidak tampak, berbentuk bulat, tidak berkayu, agak keras, dan berdiameter 1–1,5 cm. Umumnya, batang berwarna hijau tua. Batang tidak bercabang tetapi ditumbuhi oleh tangkai-tangkai daun yang berukuran panjang sehingga terlihat seperti bercabang-cabang. Batang memiliki permukaan yang halus dan mengalami penebalan pada tempat tumbuhnya tangkai daun (Cahyono, 2002).

Wortel memiliki dua bentuk akar, yaitu tunggang dan serabut. Akar tunggang akan mengalami perubahan bentuk dan fungsi menjadi tempat penyimpanan cadangan makanan, Bentuknya akan berubah menjadi besar dan bulat memanjang hingga mencapai diameter 6 cm dan memanjang sampai 30 cm,

tergantungan varietasnya. Akar tunggang yang telah berubah bentuk dan fungsi inilah yang dikenal sebagai “umbi wortel”. Akar serabut menempel pada akar tunggang yang telah membesar (umbi), tumbuh menyamping dan berwarna kekuning-kuningan (putih gading). Bunga tanaman wortel tumbuh pada ujung tanaman, berbentuk payung berganda, dan berwarna putih atau merah jambu agak pucat serta memiliki tangkai yang pendek dan tebal. Kuntum-kuntumnya terletak pada bidang lengkung yang sama. Bunga pada tanaman wortel yang telah mengalami penyerbukan akan menghasilkan buah dan biji-biji yang berukuran kecil dan berbulu (Cahyono, 2002).

c. Kandungan Senyawa Aktif

Wortel secara luas dianggap sebagai salah satu sayuran yang paling efektif untuk diretik karena kandungan vitamin, mineral dan antioksidan yang dikandungnya. Beberapa senyawa fitokimia pada wortel adalah seperti lutein, likopen dan karoten. (Rock, 1997). Wortel segar mengandung air, protein, karbohidrat, lemak, serat, gula alamiah (fruktosa, sukrosa, dekstrosa, laktosa, dan maltosa), pektin, glutathion, mineral (kalsium, fosfor, besi, kalium, natrium, magnesium, kromium), vitamin (beta karoten, B1, dan C) (Dalimartha, 2001). Beta karoten merupakan pro vitamin A yang memiliki efek kardioprotektif yang berkorelasi dengan penurunan tekanan darah (Kizhakekuttu, dkk., 2010).

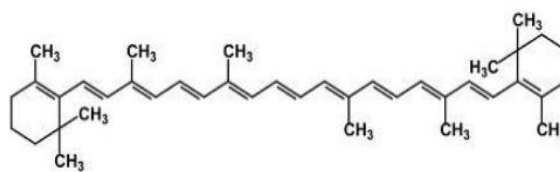
Vitamin A dan C dapat meningkatkan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) (Achan, dkk., 2002), dimana *nitric oxide* (NO) berperan sebagai regulator otot polos melalui aktivasi *soluble guanylate cyclase* dan memperbaiki perfusi jaringan dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit serta adhesi leukosit

pada permukaan sel endotel. NO merupakan senyawa yang dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dengan menghambat pelepasan renin dan norepinefrin (Sulastri dan Liputro, 2011).

4. Beta Karoten

Beta karoten (gambar 3) merupakan pigmen organik berwarna kuning, oranye atau merah oranye yang merupakan pro-vitamin A dan dibutuhkan sebagai komponen gizi untuk tubuh. Beta karoten dipercaya dapat menurunkan risiko penyakit jantung dan kanker. Beta karoten banyak terdapat di aprikot, tomat, mangga, wortel dan papaya (Kosasih and Setiabudi, 2004).

Beta karoten dapat larut dalam lemak, tidak larut dalam air dan mudah rusak pada suhu tinggi. Berdasarkan sifat non-polar dari beta karoten, maka untuk meningkatkan jumlah beta karoten terekstrak perlu dilarutkan pada bahan yang memiliki sifat polaritas yang sama. Pelarut yang dapat digunakan dalam ekstraksi beta karoten yaitu n-heksan, dietil eter dan aseton melalui metode ekstraksi maserasi (Susilawati, dkk., 2012).



Gambar 3. Struktur Kimia Beta Karoten

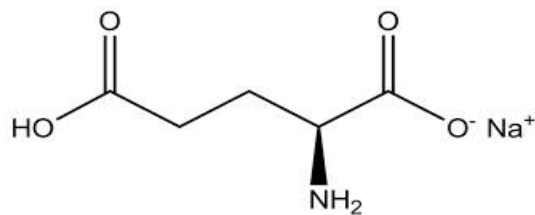
5. Monosodium Glutamat (MSG)

Monosodium glutamat (MSG) (gambar 4) adalah senyawa radikal bebas yang dapat menimbulkan terjadinya stress oksidatif, dimana MSG dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa, peroksidasi lipid, total *glutation* dan protein yang

terikat *glutation* serta peningkatan aktivitas enzim *Glutathione Peroksidase* (GR), *Glutathione-S-Transferase* (GST) dan *Glutathione Peroxidase* (GPX) (Riza,1992).

Monosodium glutamat pada dasarnya tersusun dari dua penyusun pokok, yaitu sodium (Na) yang merupakan mineral dan asam glutamat yang merupakan asam amino. Asam amino adalah penyusun protein yang salah satu fungsinya adalah untuk meningkatkan pertumbuhan, sedangkan sodium digunakan untuk menjaga tekanan osmotik sel (Riza,1992).

Hasil penelitian Ernitasari, dkk., (2009) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara asupan natrium dengan tekanan darah, dimana sampel dengan asupan natrium berlebih cenderung mempunyai tekanan darah yang tinggi. MSG merupakan salah satu sumber natrium tinggi. Kenaikan kadar natrium dalam darah dapat merangsang sekresi renin dan mengakibatkan penyempitan pembuluh darah perifer yang berdampak pada meningkatnya tekanan darah (Budiman, 1999). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Riyadi, dkk., (2007) yang dilakukan di Puskesmas Curup dan Perumnas Kabupaten Rejang Lebong Provinsi Bengkulu, bahwa lansia dengan asupan MSG ≥ 2.300 mg mempunyai resiko 3,43 kali lebih besar mengalami hipertensi dibandingkan dengan lansia dengan asupan natrium ≤ 2.300 mg .



Gambar 4. Struktur Kimia Monosodium Glutamat (MSG)

6. Hubungan Dosis dengan Respon Farmakologi

Obat bahan alam (*herbal medicines*) di Indonesia masih sebagian besar ditujukan untuk melihat aktivitas farmakologi, toksisitas, maupun identifikasi komponen aktif obat tersebut. Penelitian yang mengeksplorasi nasib zat / komponen aktif obat bahan alam di dalam tubuh dan hubungannya dengan respon farmakologi belum banyak dilakukan. Pada terapi klinik, pengaturan dosis yang tepat sangat diperlukan agar jumlah / kadar aktif obat bahan alam yang sampai pada reseptor mencukupi untuk memberikan respon yang diharapkan, tanpa menimbulkan efek yang merugikan (Wahyuono, 2006).

Pengaturan ini dapat dilakukan dengan memberikan dosis yang tepat, yang didasarkan pada parameter farmakokinetik obat bahan alam tersebut. Parameter farmakokinetika yang perlu diketahui meliputi kinetika absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresinya. Pengetahuan tentang farmakokinetik obat bahan alam dapat membantu memberikan informasi yang sangat berharga bagi praktisi klinik dalam memberikan terapi yang efektif dan aman (Wahyuono, 2006).

Hubungan antara respon farmakologi dan dosis obat dapat dijelaskan sebagai berikut, kenaikan dosis dalam skala logaritmik diikuti oleh kenaikan respon farmakologi (Evans, 2006). Respon terhadap dosis sangat dipengaruhi terhadap dosis yang diberikan, penurunan/ kenaikan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi, Semakin tinggi dosis yang diberikan maka efektivitas juga meningkat (Bertram, 1998).

7. Metode Pengukuran Tekanan Darah Non Invasif

Metode pengukuran tekanan darah non-invasif dilakukan dengan menggunakan manset ekor yang dipasang pada ekor tikus uji. Pengukuran tekanan darah non-invasif terdiri atas tiga tipe, yaitu *photoplethysmography*, *piezoplethysmography*, dan *volume pressure recording*. Pengukuran tekanan darah non-invasif tipe *photoplethysmograph* dan *piezoplethysmography* memiliki kelemahan, yaitu tidak dapat mengukur tekanan darah diastol. Pada tipe *volume pressure recording* dapat diperoleh hasil pengukuran enam parameter tekanan darah secara simultan yakni tekanan darah sistol, diastole, tekanan darah rata-rata, kecepatan denyut jantung, volume darah ekor dan aliran darah pada ekor (Wijayanti, 2012)

F. Landasan Teori

Tanaman wortel kaya akan kandungan mineral berupa kalium (Guyton dan Hall, 2008). Kalium bersifat sebagai diuretik yang kuat sehingga selain membantu menurunkan tekanan darah dengan cara melancarkan pengeluaran air kemih, membantu melarutkan batu pada saluran kemih, kandung kemih dan ginjal. Kalium juga dapat membantu menetralkan asam dalam darah (Astawan dan Kasih, 2008). Beta karoten dalam wortel merupakan pro vitamin A yang memiliki efek kardioprotektif yang berkorelasi dengan penurunan tekanan darah (Kizhakekuttu, dkk., 2010). Vitamin A dan C dapat meningkatkan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) (Achan, dkk., 2002). *Nitric oxide* (NO) merupakan senyawa yang dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dengan menghambat pelepasan renin dan norepinefrin (Sulastri dan Liputro, 2011).

Hasil penelitian dari Sarfaraz, dkk. (2016) menyimpulkan bahwa jus wortel murni merupakan terapi nonfarmakologi yang baik pada pasien hipertensi karena memiliki kecenderungan untuk mengobati penyakit dengan efek samping yang minimal. Penelitian yang dilakukan Sinaga, dkk. (2012) membuktikan bahwa sari buah wortel memiliki efek diuretik pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.). Penelitian Parwati (2010) menyimpulkan bahwa jus wortel memiliki efek diuretik pada penderita hipertensi di Dusun Gedongsari, Wirirejo, Pandak, Bantul, Yogyakarta. Perlakuan dilakukan selama 3 minggu dengan jumlah responden 15 orang. Rata-rata tekanan darah sistolik pasien sebelum diberi perlakuan adalah sebesar 135,33 mmHg dan setelah perlakuan adalah 129,33 mmHg. Sementara itu, tekanan darah diastolik sebelum perlakuan darah 90 mmHg dan setelah perlakuan adalah 84,66 mmHg. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian jus wortel mampu menurunkan tekanan sistolik sebesar 6 mmHg dan diastolik 5,34 mmHg.

Sinaga, dkk., (2012) menyatakan bahwa efek diuretik yang terdapat pada jus wortel dikaitkan dengan adanya kandungan senyawa flavonoid dan kalium yang berperan dalam meningkatkan volume urin (diuresis). Kandungan senyawa aktif pada jus tersebut memiliki persamaan dengan ekstrak etanol umbi wortel yang mengandung beberapa senyawa kimia seperti alkaloid, flavonoid, steroid dan fenol (Patil, dkk., 2011).

Hubungan antara respon farmakologi dan dosis obat dapat dijelaskan sebagai berikut, kenaikan dosis dalam skala logaritmik diikuti oleh kenaikan respon farmakologi (Evans, 2006). Respon terhadap dosis sangat dipengaruhi terhadap dosis

yang diberikan, penurunan/ kenaikan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi, Semakin tinggi dosis yang diberikan maka efektivitas juga meningkat (Katzung, 1998). Penelitian Rahel (2010) juga menyimpulkan bahwa dosis ekstrak etanol daun alpukat yang diujikan pada tikus menghasilkan efek penurunan tekanan darah yang tergantung pada dosis.

G. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori diatas, dapat ditarik hipotesis sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol umbi wortel memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Efek antihipertensi ekstrak etanol umbi wortel tersebut mengikuti pola tergantung dosis.

